

Aus dem Institut für Pathologie
der Freien Universität Berlin
Klinikum Steglitz
(Lehrstuhlinhaber: Prof. Dr. E. Stöcker)

Zur ^3H -Thymininkorporation in die DNS
regenerierender Nieren- und Leberzellen sowie ihrer
Organtopik nach sukzessiver unilateraler
Nephrektomie und 2/3 Teilhepatektomie
bzw. Umkehrung der Operation
"Liquid Scintillation Counting"
und quantitative Autoradiographie nach singulärer
Injektion von ^3H -Thymin +

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Wolfgang Burger
Dessau

1977

+
Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft
AZ. Sto 41/8 und SFB 105, B₄



Aus dem Institut für Pathologie
der Freien Universität Berlin
Klinikum Steglitz
(Lehrstuhlinhaber: Prof. Dr. E. Stöcker)

Zur ^3H -Thyminidinkorporation in die DNS
regenerierender Nieren- und Leberzellen sowie ihrer
Organtopik nach sukzessiver unilateraler
Nephrektomie und 2/3 Teilhepatektomie
bzw. Umkehrung der Operation
"Liquid Scintillation Counting"
und quantitative Autoradiographie nach singulärer
Injektion von ^3H -Thyminid +

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Wolfgang Burger
Dessau

+
Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft
AZ. Sto 41/8 und SFB 105, B₄

Referent: Prof.Dr. E. Stöcker

Korreferent: Prof.Dr. I. Schlicht



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am : 6.12.1977

Meiner Mutter in Dankbarkeit gewidmet
für ihre Liebe und Güte.

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
A	Voraussetzung und Fragestellung 1
B	Material und Methodik + 8
1.	Versuchsanordnung, Operation, Vorläufer- injektion, Materialverarbeitung 8
2.	Flüssigkeitsscintillationsspektrophoto- metrie 10
3.	Autoradiographie 10
4.	Quantitative Autoradiographie 11
C	Ergebnisse und Erörterung 12
1.	Flüssigkeitsscintillationsspektrometrie .. 12
2.	Autoradiographie 15
D	Diskussion 15
1.	Zur Deutung der Resultate nach Flüssig- keitsscintillationsspektrometrie 15
2.	Konfrontation der ³ H-Thymidin-DNS-Radio- aktivitätsmessungen mit autoradiographi- schen Daten am gleichen Modell 21
3.	Zur Deutung der regenerationsprozes- sualen Prozesse in dem erstoperierten Organ aus proliferations- kinetischer Sicht 25
E	Zusammenfassung 29

⁺ Herrn Dr. Th. Wohlmann, Frau J. Sprenger, Frl. B. Patzer, Frau U. Trautmann und Herrn G. Seifert danken wir für ihre Hilfe bei den Operationen und die technische Durchführung der Experimente, sowie Herrn Dr. P.H. Bippus und Herrn L. Oehring für die Herstellung der Mikrophotogramme.

A Voraussetzung und Fragestellung

Verschiedene autoradiographische, biochemische und radiochemische Beobachtungen, die anlässlich eines Studiums der Proliferationskinetik in regenerierenden Epithelien parenchymatöser Organe - insbesondere sog. stabiler Elemente im Sinne der Bizzozero'schen Definition (1893, 1894) - wie Epithelien der Nierentubuli und der Leber angestellt worden sind - veranlaßten uns, die vorliegenden Tracer-Studien vorzunehmen.

Zunächst einmal darf auf Grund multipler, an den verschiedensten parenchymatösen Organen von Nagern, zu unterschiedlichen Tages- und Jahreszeiten sowie in differenten Erdteilen, vorgenommenen Proliferationsstudien, als gesichert angesehen werden, daß in der überwiegenden Mehrzahl derartiger Organe nach einem adäquaten Regenerationsreiz ein recht konstantes Zeitintervall zwischen Applikation des Reizes und Einsetzen der regenerationsbeantwortung ins Spiel tritt, wobei sich dieses Zeitintervall im Mittel an eben ausgewachsenen Nagern auf 16 bis 18 h beläuft (Lit. bei Grisham 1960; Bucher, Swaffield und Di Troia 1960; Stöcker 1960-1976; Schultze 1968; Rajewsky 1971, sowie zahlreiche Vorträge, gehalten auf dem "4th Meeting of the European Study Group for Cell Proliferation", April 1971, London).

Die generelle Meinung war vertreten worden, daß dieses Zeitintervall zwischen Setzen des Regenerationsstimulus und eigentlichem Start der regeneratorschen Reizbeantwortung verständlicherweise etwas mit "Vorbereitungen" für die dann heftig einsetzende Proliferation zu tun hat (Lit. bei Altmann 1966). Eine genauere Analysierung des Verhaltens vom ^3H -Thymidin-Index in Zellen zur Regeneration gereizter parenchymatöser Organe zeigte sogar, daß in dieser "lagphase" oder "Vorbereitungszeit" der Prozentsatz DNS-synthetisierender Zellen unter das Kontrollniveau sinken kann und dabei uncharakteristische undulierende Schwankungen registriert werden (Stöcker 1966-1976; Rabes und Mitarb. Heine 1968, 1973). In letzter Zeit scheinen sich die Vorstellungen über die Situation in dieser proliferativen Vorbereitungsphase - zumindest vom Standpunkt arbeitshypothetischer Betrachtungen - zu präzisieren.

In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, daß bereits Bullough (1942-1947), sowie nachfolgend insbesondere Iversen und seine Schule (Lit. Bjerknes) eindeutig zeigen konnten, daß für die Steuerung von Wachstum- und Regenerationsprozessen sog. "Hemmstoffe" (Lit. bei Altmann 1966; Rohrbach 1975; Houck 1976) entscheidend bedeutsam sind. Diese Hemmstoffe wurden von Bullough und Iversen als "Chalons" (Chalone) bezeichnet und sind inzwischen auch - zumindest in groben Zügen - chemisch identifiziert und analysierbar gemacht worden (Lit. bei Iversen und Mitarb., siehe Rohrbach 1975; Bjerknes 1977).

Nach einer partiellen Organektomie, wie z.B. einer Uninephrektomie oder 2/3 Teilhepatektomie, ist die Situation unmittelbar nach einer Operation so, daß die von den Zellen in der G_1 -oder G_2 -Phase (Iversen und Mitarb.) unmittelbar vor der Operation gebildeten Chalone auch unmittelbar nach dieser in einem solchen Maße im Blut des Versuchstieres zirkulieren. Dieses ist nämlich zunächst noch auf eine weitaus höhere Zellzahl, nämlich die "ante operationem", ausgerichtet. Hieraus resultiert zwangsläufig, daß unmittelbar post operationem das Angebot von proliferationshemmenden Chalonen, bezogen auf die nun wesentlich kleinere Zellzahl, in quasi "überhöhter Dosis" angeboten wird und einwirken muß (Heine und Stöcker 1971, 1972; Heine 1973). Diese Situation würde durchaus verständlich machen, daß der 3H -Thymidinindex direkt nach der Operation sogar unter das Kontrollniveau - wie oben schon erwähnt - abfallen kann.

Untersuchungen von Iversen und Mitarb. haben gezeigt, daß die biologische Halbwertszeit für die Chalone 6 bis 8 h beträgt. Erst nach Erreichen dieses Zeitpunktes post op. fällt für die Zellen in der G_0 -Phase der Block zum Eintritt in G_1 fort und zwar nunmehr durch den beträchtlichen Abfall der Chalone in immer stärker werdendem Maße. Jedoch muß der "pool" derartig anflutender Zellen, um proliferationskinetisch wirksam werden zu können, zunächst die Phase G_1 völlig durchlaufen und in die DNS-Synthesephase (S) eintreten, bevor sich autoradio-

graphisch oder radiochemisch eine Inkorporation von angebotenem ^3H -Thymin (^3H -TdR) in den Regenerationsprozeß bemerkbar machen kann. Nach einer Analyse autoradiographischer Daten haben Heine und Stöcker (1971, 1972) sowie Heine (1973) sehr wahrscheinlich machen können, daß die Dauer der obligatorisch zwischen G_0 und S gelegenen G_1 -Phase, in der die wesentliche Produktion der Chalone erfolgt, etwa 6 bis 8 h beträgt. Das zweimalige Zeitintervall von 8 h oder etwas mehr würde somit durchaus befriedigend das oben erwähnte Zeitintervall von 16 bis 18 h zwischen Applikation eines Regenerationsstimulus und regenerativer Beantwortung erklären (Heine 1973) - eine Meinung, die jüngst auch von Iversen (1976 Berlin) für außerordentlich wahrscheinlich und zutreffend gehalten wurde.

Bekannt ist, daß Chalone organ - aber nicht spezies-spezifisch (Lit. bei Rohrbach 1975) sein sollen; bezogen auf unsere sukzessiv erfolgten Doppelektomien dürften sich somit theoretisch direkte Beeinflussungen des Chalonspiegels wegen der Organspezifität definitionsgemäß nicht bemerkbar machen. Allerdings ist u.E. bislang nicht befriedigend geklärt, ob indirekte "Störungen" der Chalonwirkung - welcher Art auch immer - bei sukzessiv erfolgter Teilektomie von Organen und nach Wahl bestimmter Zeitintervalle sich überlappender Regenerationsvorgänge auftreten können.

Diese im Vorausgegangenen geschilderten proliferations-
kinetischen Vorgänge stellten einen Grund für die Durch-
führung unserer Versuche dar.

Eine andere Frage, die uns bei der Durchführung unserer
Experimente zu klären vorschwebte, befaßt sich mehr mit
dem quantitativen Aspekt regenerierender Leber- und Nie-
renzellen nach sukzessiv vorgenommener und in der Reihen-
folge gegenseitig ausgetauschter Teilektomien.

Der Klärung dieses Fragenkomplexes gingen wir mit zwei-
erlei Methoden nach:

Erstens wurde die an neugebildete DNS-gebundene ^3H -TdR-
Aktivität nach Gewebsveraschung quantitativ im Flüssig-
keitsscintillationsspektrometer registriert. Mit dieser
Methode erfaßt man "en bloc" die Radioaktivität aller
post op. regenerierender Zellpopulationen in den ent-
sprechenden Organen - z.B. in den Leberparenchymzellen,
sinusuidalen Zellen, Gallengangsepithelien, mesenchyma-
len Zellen periportalier Felder und in der Niere in den
Tubulusepithelien, interstitiellen mesenchymalen Zellen,
glomerulären Zellen, Bowman'schen Kapselendothelien
u.s.w.. Aus vergleichenden Studien der quantitativen
Autoradiographie und des Liquid Scintillation Counting
weiß man jedoch, daß in ganz wesentlichem Maße und zu-
mindest mit Einsetzen der regenerationsischen Vorgänge
die epitheliale Zellproliferation - Tubulusepithelien
in der Niere und Parenchymzellen in der Leber dominiert
und somit auch den Ablauf einer Kurve gemessener Akti-
vität nach ^3H -TdR-Injektion im Flüssigkeitsscintilla-
tionsspektrometer im wesentlichen definiert (Stöcker

1966, 1967, Rabes und Mitarb. 1968 bis 1973). Die übrigen Zellpopulationen in vorgenannten beiden Organen beteiligen sich zeitlich gesehen erst wesentlich später am Regenerationsprozeß als die parenchymatösen Exemplare, was dazu führt, daß bei einer Konfrontation der Meßkurven der im Flüssigkeitsscintillationsspektrometer gemessenen Radioaktivität mit solchen der quantitativen Autoradiographie erst zu späteren post op. Zeitpunkten dissoziieren, wobei letztendlich dann die mit Hilfe des Liquid Scintillation Counting erhobenen Resultate in etwa Superpositionseffekte der ^3H -TdR-Indices in den verschiedensten - oben näher bezeichneten - Zellpopulationen repräsentieren.

Zweitens bestimmten wir quantitativ den prozentualen Anteil an der DNS-partizipierenden Zellen pro organspezifischer Zellpopulationen. Dies geschieht mit Hilfe der Autoradiographie.

Der letzte Aspekt, der uns veranlaßte, die geschilderten Experimente in der eingeschlagenen Form durchzuführen, besteht darin, wiederum mit Hilfe der Autoradiographie zu bestimmen, ob sich unter der gegebenen experimentellen Situation eine Änderung der Topik an der DNS-Synthese beteiligter parenchymatöser Zellen in Niere und Leber - Nierentubuli und Leberparenchymzellen - ergibt. Denn auf Grund gemachter autoradiographischer Untersuchungen nach singulärer Teilhepatektomie ist beispielsweise sehr gut bekannt, daß hierbei in erster Linie die azinoperipher situierten Hepatozyten, gefolgt von den intermediären und azinozentralen Typen, proliferieren.

torisch aktiv sind (Stöcker 1966-1976; Rabes und Mitarb.; vgl. Grisham 1962).

Desweiteren ist nach singulärer Uninephrektomie bekannt, daß sich die Topik DNS-neubildender Nierentubuli innerhalb des Nephrons an den Modus anschließt, wie man ihn vom physiologischen Zellersatz her kennt. D.h. bei einer Einteilung der Nierentubulusabschnitte nach Mc Farlane (1941) liegen die Verhältnisse in der regenerierenden kontralateralen Niere so, daß im stärksten Maße das Stratum subcortikale proliferatorisch aktiv ist und dann eine stufenförmige Abnahme dieser Zellneubildungsaktivität, ausgedrückt in prozentualen Werten DNS-synthetisierender Zellen, über das Stratum labyrinthicum zur Zona intermedia und Zona basalis erfolgt (Stöcker 1966, 1967; Heine 1968; Stöcker, Neumann-Redlin und Heine 1968; Stöcker, Schultze, Heine und Liebscher 1972; Stöcker und Butter 1970; vgl. Hübner 1963, 1964, 1967).

Die vorgelegte Arbeit soll kurz zusammengefaßt folgende Fragenkomplexe zu klären versuchen:

1. Sind bei sukzessiv erfolgten und in der Reihenfolge alternierend durchgeführten Organteilektomien - wie Uninephrektomie oder 2/3 Teilhepatektomie - gegenseitige Beeinflussungen proliferationssteuernder Mechanismen registrierbar?
2. Wird im Verlauf der Beobachtungen ein Anhaltspunkt dafür gefunden, daß die Regeneration des zuerst oder nachfolgend teilektomierten und regenerierenden Organs gestört wird, wenn ja, in welchem Umfang gegenüber einer

singulären Organteilektomie oder laufen die regenerativen Prozesse ungestört nebeneinander und - oder nacheinander ab?

3. Was läßt sich über Quantität an der DNS-Synthese teilhabender Nieren- und Leberzellen unter der gegebenen experimentellen Situation sagen, wenn man a) die Flüssigkeitsscintillationsspektrometrie und b) die quantitative Autoradiographie anwendet?

4. Ergeben sich nach sukzessiv durchgeführten Organteilektomien Differenzen in bezug auf Topik an der DNS-Synthese partizipierender Nierentubuli oder Hepatozyten, wenn man die erhobenen Resultate mit solchen nach singulären Organ-Teilektomien in Relation stellt?

Diese Arbeit soll die autoradiographischen Befunde nur teilweise und punktuell, speziell im Hinblick auf die Topik DNS-synthetisierender Nierentubuli und Hepatozyten behandeln. Eine ausführliche Darstellung der einschlägigen autoradiographischen Ergebnisse soll an anderer Stelle erfolgen (Bippus, Stöcker und Heyn 1977, 1978; Heyn 1978).

B Material und Methodik

1. Versuchsanordnung, Operation, Vorläuferinjektion,
===== Materialverarbeitung: =====
=====

Männliche Sprague-Dawley-Ratten, eben ausgewachsen, mittleres Tiergewicht 280 g; erste Operation rechts-

seitige Uninephrektomie, paravertebraler Flankenschnitt, Unterbindung von Urether und Gefäßen, sofortige Dekapsulierung und Fixation der operativ entfernten Niere; zweite Operation typische 2/3 Teilhepatektomie (Higgins und Anderson 1931); Injektionszeit von ^3H -Thymidin stets 1 h vor der Dekapitation nach der ersten Operation. Die Tötung erfolgte zu differenten Zeitpunkten post operationem: 28,30,32,34,36,38,40,42,44,46,48,52,56,60,72,96,120 und 144 h. Das entspricht folgenden postoperativen Zeiten nach der zweiten Operation: 4,6,8,10,12,14,16,18,20,22, 24,28,32,36,42,48,72,96 und 120 h. Injektion des ^3H -Thymidins einmalig i.p. (1,0 mCi/Tier, spez. Aktivität 20,0 Ci/mmol, NEN Boston, Mass. USA), Tötung durch Dekapitation in leichtem Ätherrausch jeweils eine Stunde nach vorausgegangener Vorläuferinjektion. Sektionsbefund, abgesehen von einzelnen leichten hypostatischen Veränderungen in den Lungen, o.B., Absterberate unter 1 %. Bis zur Tötung Wasser und Futter (Altromin R) ad lib. Einwaage folgender Organe: operativ entfernte Niere, regenerierende kontralaterale Niere als Funktion der Zeit; operativ entfernter Anteil der Leber, Gewicht des regenerierenden Leberstumpfes in Abhängigkeit der Zeit. Fixation der sofort post mortem entnommenen Organe bzw. Organstücke in neutralem 10%igen Formalin; zum Austausch freien, nicht an neu gebildete DNS-gebundenen ^3H -Thymidins, Zusatz hochkonzentrierten kalten Thymidins (0,5 mg/ml) zum Fixativum. Anfertigung von Paraffinschnitten differenter Dicke (4 bzw. 20µ). Zum nochmaligen Austausch freien ^3H -Thymidins neuerliches Einbringen der Schnitte in eine Waschlösung mit hochkonzentriertem inaktiven

Thymidin (0,5 mg/ml) für eine Stunde jeweils vor der Flüssigkeitsscintillationsspektrometrie, respektive vor der Autoradiographie. Die gemessene Radioaktivität bzw. die autoradiographische Schwärzung kann somit auf die in neugebildete DNS eingebaute ^3H -TdR zurückgeführt werden.

2. Flüssigkeitsscintillationsspektrophotometrie: =====

20 μ dicke entparaffinisierte Schnitte (Vorbehandlung siehe B1) wurden nach Trocknung bis zur Gewichtskonstanz (Brutschrank) eingewogen (Analysenwaage) anschließend in reiner O_2 -Athmosphäre rückstandslos verbrannt (Packard Oxydizer, Typ A 306). Bestimmung der Radioaktivität im Flüssigkeitsscintillationsspektrophometer (Tricarb, Packard Typ 2650), Scintillator (Monophase 40); Zeitvorwahl = 10 min, Impulsvorwahl = maximal, Null-Effekt 35 % der mittleren Meßwerte, Zählausbeute 36 %, Umrechnung von dpm auf Radioaktivität in Ci-Subeinheiten mit konstantem Faktor ($1/2,22 \times 10^{12}$) im Computer, Berechnung der Radioaktivität in $\text{nCi/g} \times 10^{-3}$ auf Gewichtseinheit Trockenorgan.

3. Autoradiographie: =====

4 μ dicke entparaffinisierte Schnitte (Vorbehandlung siehe B 1), Autoradiographie mit Kodak AR 10 "stripping film" (Pelc 1941-1960). Zur Depression des O-Effektes 1g Kaliumdicarbonat (Merck) auf 2000 ml Aqua dest. beim Aufziehen der Filme. Exposition der Auto-

radiogramme in trockener Luft bei $+4^{\circ}\text{C}$ (Dreieride, Kieselgur mit Feuchtigkeits-Farbindikator) für 20, 40, 60, 80 und 100 d, Entwicklung (Kodak D19 developer powder, 6 min) und Fixation (Herstellung: Natriumthiosulfat 1200 g auf 3500 ml Aqua dest. und 150 g Kaliumdisulfid in 500 ml Aqua dest., Mischen, Filtrieren; Dauer 30 min, anschließend 30 min Wässern) unter absoluter Konstanz der Bedingungen. Nachfärbung der Autoradiogramme mit HE; einige Autoradiogramme von 100 d Expositionszeit ungefärbt. Typische Eindeckung.

4. Quantitative Autoradiographie:

=====

a) Leber: Bestimmt wurden bei 1000facher Vergrößerung der ^3H -TdR-Index (=Prozentsatz DNS-synthetisierender Kerne, bezogen auf alle ausgezählten Zellen) in Hepatozyten, sinusuidalen Zellen, Gallengangsepithelien (Gallengänge mit weniger als 30 Epithelien in der Zirkumferenz = kleine Gänge; Gallengänge mit mehr als 30 Epithelien in der Umgebung = große Gänge); in mesenchymalen Zellen der periportalten Felder. Die Hepatozyten wurden entsprechend vorausgegangener quantitativer autoradiographischer Untersuchungen (Stöcker 1966-1976) in azinoperiphere, intermediäre und azinozentrale Typen unterteilt, Berechnung der zonalen ^3H -TdR-Indices. Extrem peripher, direkt perilamellär situierte Hepatozyten (Rabes, Tuzcek und Wirsching 1973) blieben unberücksichtigt.

b) Niere: Ermittlung des ^3H -TdR-Markierungsindex bei 1000facher Vergrößerung in Tubulusepithelien, interstiellen mesenchymalen Zellen, glomerulären Zellen, Bowman'schen Kapselendothelien, Nierenbeckenurothelien. Einteilung der Nieren - und somit näherungsweise auch Nephronabschnitte in Anlehnung an Mc Farlane (1941; Stratum subcorticale, Stratum labyrinthicum, Zona intermedia, Zona basalis).

C Ergebnisse und Erörterung

1. Flüssigkeitsscintillationsspektrophotometrie: =====

- a) Erste Operation = Uninephrektomie,
zweite Operation = 2/3 Teilhepatektomie.

Die Figur 1 demonstriert das Verhalten der Radioaktivität pro Trockengewichtseinheit der Leber und Niere, ausgedrückt in $\text{nCi/g} \times 10^{-3}$, als Funktion der postoperativen Zeit - und zwar für die Zeit nach der ersten und zweiten Operation - jeweils für die Niere (x—x) bzw. Leber (●—●). Der Darstellung ist zu entnehmen, daß man in der restierenden regenerierenden Niere 28 h post operationem - also zu einem Zeitpunkt, wo regenerations Vorgänge ablaufen (Heine, Stöcker und Heine 1970, 1971; Heine 1968, 1973) - keine nennenswerten Effekte findet. Auch in der Folgezeit von 28 bis 144 h nach der Uninephrektomie lassen sich keine sicheren und als solche diskutablen Abweichungen bei einem Level um 2,5 ableiten. Nach singulärer Uninephrektomie beläuft sich der entsprechende Wert auf ca. 7 (Stöcker 1966, 1967),

was in unserem Experiment einem Minderungsfaktor von 2,7 entspricht (Foitzig, Stöcker und Burger 1977).

Demgegenüber liegen die Verhältnisse in dem regenerierenden Leberstumpf (2. Operation = 2/3 TH) völlig anders. Hier findet man nach initialen und dabei uncharakteristischen postop. Schwankungen, wobei etwa nach der 10. h postop. Werte registriert werden, die unterhalb des Ausgangswertes 7 liegen. Diese sind maximal 16 h postop. auf einen Wert um 1 abgefallen. Ab der 16. h postop. ergibt sich dann über 18 und 20 h nach der zweiten Operation ein steiler Anstieg, der bei unserem Zeitraster ein Maximum von 22 bis 24 h aufweist, was einem Steigerungsfaktor von 3,1 entspricht. Nachfolgend fällt die Kurve zur 28. postoperativen Stunde ab. Aus dem ungleichschenkligen und asymmetrischen Anstieg und Abfall der Kurve kann man durch Verlängerung der Anstiegs- und Abfallachse einen errechneten fiktiven Maximalwert von ca. 30. zur 22. h postop. kalkulieren, wobei dann ein Steigerungsfaktor von 4,3 eingeht. Nach der 28. postop. h erfolgt nochmal ein Anstieg mit einem Peak von 20, was bei unserem Zeitraster bei 36 h nach der zweiten Operation (2/3 TH) liegt und einem Steigerungsfaktor von 2,9 gerecht wird. Von der Stunde 36 an fällt dann die Kurve asymptotisch in und unter den Bereich des Ausgangslevels ab.

- b) Erste Operation = 2/3 Teilhepatektomie,
zweite Operation = Uninephrektomie.

In der Figur 2 haben wir in Analogie zur Figur 1 die Radioaktivität pro Trockengewichtseinheit der Leber und Niere als Funktion der postoperativen Zeiten nach der ersten (2/3 TH) und der zweiten Operation (UN) graphisch dargestellt. Die Werte sind ausgedrückt in $\text{nCi /gx}10^{-3}$. Die schräggestellten Kreuze entsprechen den Meßwerten in der Niere (x-----x), die geschlossenen Punkte denen in der Leber (●-----●). Die Darstellung zeigt ganz eindeutig, daß die Leber 24 h nach der 2/3 TH, gegenüber den Verhältnissen nach singulärer Partialhepatektomie, erheblich gemindert wird und sich auf einen Wert etwas über 3 beläuft, während man nach alleiniger 2/3 TH einen Maximalwert von 20 zum gleichen Zeitpunkt registriert, das entspricht einem Minderungsfaktor von nahezu 7. Im weiteren Verlauf zeigt die Leberkurve bis zur 60. h uncharakteristische Schwankungen mit kleineren Gipfeln um 4 bis 5, ab der 60. h bis zum Versuchsende (140 h) ergibt sich ein nahezu linearer schwacher Abfall.

Die entsprechenden Werte für die Niere liegen insgesamt gesehen relativ niedrig, mit Werten um 1,5. Lediglich 24 h nach der UN als zweiter Operation sieht man einen leichten Anstieg mit einem Wert von etwas über 2. Später liegen diese wieder in Höhe der zunächst postoperativ registrierten. Ein eigentlicher Kurvenablauf, wie man ihn nach einem massiven Regenerationsreiz sehen kann, tritt nicht in Erscheinung.

2. Autoradiographie:

=====

³H-TdR-Markierungsindex und Topik DNS synthetisierender Zellen.

Eine ausführliche detaillierte Schilderung der Ergebnisse quantitativer autoradiographischer Untersuchungen soll an dieser Stelle nicht erfolgen, diesbezüglich möchten wir die erhobenen Befunde in weiteren Publikationen eingehend schildern (Bippus, Stöcker und Heyn 1977, 1978; Stöcker, Foitzig, Bippus, Burger und Heyn 1978). Aus diesem Grunde haben wir den Ablauf des globalen ³H-TdR-Indices in Niere und Leber (Fig. 3,4) unter des Aspekt unserer experimentellen Bedingungen nur in der Diskussion kurz erwähnt und mit den Daten der Flüssigkeitsscintillationsspektrophotometrie konfrontiert.

Das gleiche gilt für unsere Erhebungen, die wir im Hinblick auf die Topik DNS synthetisierender Parenchymzellen in den Tubulusepithelien der Niere und den Hepatozyten registrierten.

D Diskussion

1. Zur Deutung der Resultate nach Flüssigkeitsscintillationsspektrophotometrie:

Unseren Ergebnissen ist eindeutig zu entnehmen, daß in der ersten experimentellen Serie - wobei zunächst eine UN und 24 h später eine 2/3 TH vollzogen wurde - die kompensatorischen regenerativen Prozesse in der verbleibenden Niere im Sinne einer Drosselung, zumindest

einer beträchtlichen Minderung, beeinträchtigt werden. Zwar ist der Minderungsfaktor nicht so erheblich wie der in der Leber in der zweiten Versuchsserie (erste OP = $2/3$ TH, zweite OP = UN) worauf weiter unten (vgl. S. 17) noch näher eingegangen wird. Dieser beläuft sich auf 2,7 in Konfrontation zu den Radioaktivitätsmessungen, die ebenfalls mit Hilfe der Flüssigkeitsscintillationsspektrophotometrie früher gewonnen worden sind (Stöcker 1966, 1967). Dies beruht jedoch allein darauf, daß ganz allgemein der Regenerationsreiz nach UN für die verbliebene Niere offensichtlich nicht so stark ist, was eine verhältnismäßig "schwache" Regeneration nach sich zieht. Jedenfalls ist sie um ein Vielfaches niedriger, als nach unilateraler temporärer Nierenischämie, $2/3$ und $4/5$ Nephrektomie oder nach einer Folsäureapplikation (vgl. Noltenius, Schellhas und Oehlert 1963, 1964; Noltenius, Kempermann und Oehlert 1964; Noltenius und Schellhas 1963; Noltenius, Achenbach, Oehlert und Schellhas 1965; Stöcker 1966, 1967; Hübner 1964, 1966, 1967; Stöcker, Haas, Wullstein und Aterman 1978; Heine 1968, 1973; Stöcker und Heine 1970, 1971; Otto 1970; Giesecke 1971; Malangré 1971; Heine 1971; Unger 1971; Lambertz 1976; vgl. Romen 1974). Demgegenüber verläuft im ersten Experiment (1. OP = UN, 2. OP = $2/3$ TH) die kompensatorische Regeneration im Leberstumpf - also die Regeneration in dem als zweiten operierten Organ - völlig ungestört. Die Radioaktivitätskurve zeigt ein solches Bild, wie man es nach singulärer $2/3$ TH zu sehen gewohnt ist (Stöcker

1966, 1967) und entspricht auch weitestgehend den Daten einschlägiger autoradiographischer Untersuchungen nach alleiniger Partialhepatektomie (Stöcker 1966-1975; Rabes und Mitarb. 1968-1973; Voss 1974; Buhr 1973; Kipping 1974; Bruns 1975; Schuman 1976). Diese Übereinstimmungen belaufen sich sowohl auf die initialen uncharakteristischen Schwankungen bis zur 12. postop. h, den Anstieg des ^3H -TdR-Index ab 16 h, als sie sich auch mit dem gesamten Kurvenablauf in der ersten Regenerationswelle, den Peaks und der Höhe der Peaks (Stöcker 1966, 1967) decken.

Den im Vorausgegangenen geschilderten Befunden ist also zusammenfassend eindeutig zu entnehmen, daß die Regeneration in dem zuerst operierten Organ - in diesem Falle der Niere - gemindert ist, während sie in dem zweiten operierten Organ - der Leber - absolut zufriedenstellend abläuft, so als wenn keine andere Operation vorausgegangen wäre.

Wenden wir uns der zweiten experimentellen Serie, d.h. der 2/3 TH als erste und der UN als zweiter Operation zu, so ergibt sich folgender Status:

Ganz augenfällig ist die starke Drosselung der Regeneration in dem erstoperierten Organ, also der Leber. Hier zeigt sich 28 h nach der 2/3 TH eine Minderung der Radioaktivität um den Faktor 7 (Stöcker 1966, 1967; Foitzig, Stöcker und Burger 1977; Stöcker, Foitzig und Burger 1977, 1978; Stöcker, Foitzig, Bippus, Burger und Heyn 1978; vgl. Bippus, Stöcker und Heyn 1977). Auch in der Folgezeit ist zwar die Radioaktivität

über das Kontrollniveau mit durchschnittlichen Werten von 2 bis höher als 3 über das Kontrollniveau 1,7 (Stöcker 1966, 1967) angehoben. Es werden auch bis zur 60. h post hepatektomiam uncharakteristische kleinere Gipfel und Täler durchlaufen, die aber nicht mehr einem eigentlichen "Regenerationsgipfel" entsprechen, der wie es bei den oben erwähnten vorausgegangenen Radioaktivitätsmessungen und autoradiographischen Untersuchungen nach singulärer $2/3$ TH sowie unseren eigenen Radioaktivitätsmessungen registriert wird. Schließlich finden wir - was neuerlich mit den Daten der Autoradiographie am gleichen Modell übereinstimmt - kurz nach der 48. h ab der $2/3$ TH eine schwach sinkende auslaufende Tendenz der Kurve.

Bis zur 144. h ist nach unseren Daten dabei aber die $^3\text{H-TdR-DNS-Radioaktivität}$ pro Gewichtseinheit der Leber mit einem Wert um 2 noch über dem Kontrollbereich (1,7) eleviert, d.h. das regeneratorische Procedere ist demzufolge noch nicht abgeschlossen (Pappenburg 1971).

In der Niere - dem zweitoperierten Organ - ergibt sich eine etwas verworrene Situation: Man findet zwar 24 h nach der UN einen leichten Anstieg der $^3\text{H-TdR}$, jedoch keinen ausgeprägten Gipfel. Dies beruht unseres Erachtens wohl primär und grundsätzlich darauf, daß, - wie schon erläutert - die regeneratorische Antwort in dem Restorgan nach UN im Vergleich zu anderen Regenerationsstimuli der Niere (Lit. s.o.) wesentlich schwächer ausgeprägt in Erscheinung tritt.

An dieser Stelle sei eingeflochten, daß wir aus diesen Gründen bei der Versuchsplanung zunächst beabsichtigt hatten, eine unilaterale temporäre einstündige Nierenischämie als Regenerationsstimulus zu benutzen, der eine erhebliche und außergewöhnlich starke Regeneration im unterbundenen reparativ regenerierenden Organ zur Folge hat (Stöcker 1966, 1967; Heine 1968; Lit. bei Heine 1973). Allerdings kommt es in der kompensatorisch regenerierenden, nicht unterbundenen Niere, zur Umstellung im proliferatorischen Verhalten, d.h. zur Umschaltung auf den "schnellen" Proliferationsmodus (Stöcker 1966) - Befunde, die wir als Folge des Einwirkens noch unbekannter Wirkstoffe, welche durch die Nekrosen in dem unterbundenen Organ entstehende und im Blut zirkulierende Substanzen - nennen wir sie einmal "Nekrohormone" - zurückgeführt haben (Stöcker 1966, 1967; Altmann 1966; Heine 1968; vgl. Cain 1961; Cain und Fazekas 1963; Cain, Fazekas und Ross 1963). Durch diese "Nekrohormone" würde also ein zusätzlicher unbekannter Parameter ins Spiel treten, der möglicherweise die Situation nach den sukzessiven Regenerationsstimuli unüberschaubar machen könnte. Derartige Experimente können und sollen erst jetzt vorgenommen werden, nachdem die Situation nach 2/3 TH und UN, beziehungsweise umgekehrt, deutbar ist, wobei als Konsequenz der einseitigen Ektomie der Niere keine Faktoren wie "Nekrohormone" eine Rolle spielen können.

Fassen wir die Daten der zweiten Versuchsserie zusammen, so ergibt sich neuerlich ganz eindeutig eine erhebliche Depression der Regeneration in der Leber nach 2/3 TH als erste Operation und zwar als Konsequenz der UN als Zweitoperation - ein Befund, der sich vollständig mit den Resultaten der ersten Versuchsreihe in der Niere deckt. Lediglich kommt in der Niere nach kontralateraler Nephrektomie ein echter "Regenerationsgipfel" nicht zur Ausprägung; Ergebnisse, die - wie soeben erwähnt - nach unserer Meinung wohl nicht direkt mit den sukzessiven Regenerationsstimuli zusammenhängen, sondern auf die insgesamt verhältnismäßig gering ausgeprägte kompensatorische Nierenregeneration nach Entfernung des gegenseitigen Organs, aufzutreten pflegen (Lit. s.o.).

Zusammenfassend sei zu den beiden experimentellen Serien gesagt, daß die depressorische Wirkung als Folge der zweiten Operation in den erstoperierten Organen in extrem kurzer Zeit bemerkbar wird. Genauer gesagt ist dieses Zeitintervall sicher kürzer als 4 h. Denn man kann aus den schon erwähnten Untersuchungen nach singulärer Nephrektomie bzw. 2/3 TH schließen, daß zum Zeitpunkt 0 der zweiten, d.h. 24 h nach der ersten Operation, hohe Werte in dem erst operierten regenerierenden Organ vorliegen, was sowohl durch die Flüssigkeitsscintillationsspektrophotometrie als auch durch die Autoradiographie belegt werden konnte (Lit. s.o.).

Diese Befunde haben eine gewisse klinische Relevanz: Bekanntlich tritt bei einem Leber- oder Nieren-Parenchymschaden, der zu einer Anhebung der normalerweise sehr niedrigen Zellneubildungsrate in den Organen führt, beim Hinzutreten einer andersartigen Erkrankung verhältnismäßig rasch ein Leber- vor allem aber ein Nieren-Funktionsversagen subakuter oder akuter Form in Erscheinung.

2. Konfrontation der ^3H -Thymidin-DNS-Radioaktivitätsmessungen mit autoradiographischen Daten am gleichen Modell.

An dieser Stelle möchten wir kurz auf die Daten eingehen, die nach autoradiographischen Untersuchungen in unseren beiden experimentellen Serien gewonnen sind (Bippus, Stöcker und Heyn 1977; Stöcker, Foitzig, Bippus, Burger und Heyn 1978; Heyn 1978). Denn diese autoradiographischen Befunde decken sich weitestgehend mit unseren Resultaten nach der Flüssigkeitsszintillationsspektrometrie und ergänzen sie sinnvoll (Fig. 3 und 4).

Genauso wie in unseren Experimenten zeigt der Regenerationsablauf auch in der Autoradiographie ganz eindeutig die Minderungs- bzw. die Drosselungsprozesse in dem Organ, was in den beiden Versuchen zuerst operiert wurde. Das trifft sowohl für die Niere als auch besonders charakteristisch für die Leber im ersten Experiment zu (vergl. Fig. 3 und 4 mit Fig. 1).

Der Verlauf der autoradiographischen Kurven (^3H -Thymin-Markierungsindex in Prozent) und die Radioaktivität in Trockengewichtseinheit beider Organe verhalten sich weitestgehend identisch. Hinzu kommt, was für eine Störung der bei Kontrollen und im Verlauf der kompensatorischen Regeneration in Niere und Leber üblichen Topik DNS-synthetisierender Zellen spricht, daß sich hier wesentliche Änderungen ergeben. So ist es beispielsweise in der Niere als erstoperiertem Organ so, daß im Zeitraum zwischen 10 und 32 h post operationem die Topographie DNS-synthetisierender Kerne von Nierentubuli vollständig aus dem Rahmen fällt. Im Mittel prävaliert hier eine Beteiligung der Regeneration die Zona intermedia (McFarlane 1941), gefolgt von dem Stratum subcorticale, dem Stratum labyrinthicum und schließlich der Zona basalis. Nur ganz kurze Zeit post operationem (4 - 8 und ab 48 h) sieht man in bezug auf die Topik DNS-neubildender Zellen das Verteilungsmuster (Fig. 5; Bippus, Stöcker und Heyn 1977; Stöcker, Foitzig, Bippus, Burger und Heyn 1978; Heyn 1978), wie es beim physiologischen Zellersatz bzw. der kompensatorischen Regeneration nach UN, nach unilateraler temporärer Nierenischämie im kontralateralen Organ, sowie nach 2/3 Nephrektomie im restlichen Nierengewebe der Fall zu sein pflegt (Stöcker 1966-1975; Heine 1968, 1973; Wick 1971; Malangré 1971; Romen 1974).

In diesem Zusammenhang ist nicht uninteressant, daß mit dem Auslaufen der biologischen Halbwertszeit der Chalone von 8 h (Iversen 1976; Rohrbach 1975; Bjerknes 1977) diese Diskoordination der Topographie DNS-neubildender Nierentubuli auftritt. Auch beim Durchlaufen der G₁-Phase (Heine und Stöcker 1971, 1972; Heine 1973), was neuerlich ca. 8 h dauert, ist dieser Vorgang ausgeprägt. Erst zu späteren postoperativen Zeitpunkten kommt dann wieder die normale Topik regenerierender Nierentubuli zum Zuge, wobei mit Verlängerung der Versuchsdauer die Zona basalis und die Zona intermedia relativ und auch absolut gesehen stärker mit der Regeneration engagiert sind - ein Resultat, das schon nach UN in der verbleibenden Niere, nach unilateraler temporärer Ischämie der Gegen-niere und nach 2/3 TH im Nierenstumpf längere Zeit postop. erhoben worden ist (Stöcker 1966, 1967; Neumann-Redlin 1969; Stöcker, Schultze, Heine und Lieb-scher 1972; Otto 1970).

In der Leber der ersten Versuchsserie - die autora-diographischen Daten der zweiten Serie werden zur Zeit erst noch erhoben - ergibt sich eine andere Si-tuation. Wie wir schon erwähnt haben, kann auf Grund unserer und auch der autoradiographischen Befunde (Fig. 4; Bippus, Stöcker und Heine 1977; Stöcker, Foitzig, Bippus, Burger und Heyn 1978) festgestellt werden, daß die Regeneration bezogen auf Einsetzen, Ablauf der ersten Regenerationswelle, zeitliche De-terminierung und Höhe der Kurvenmaxima in der Leber

völlig ungestört abläuft (Heyn 1978), so als wenn keine Erstoperation - in unserem Falle also eine UN - vorausgegangen wäre.

Nicht allein die eben skizzierten Prozesse entwickeln sich normal, sondern auch die Verteilung markierter - also DNS-synthetisierender - Hepatozyten entspricht dem Normbefund. So partizipieren bis 48 h postop. die azinoperipher situierten Leberepithelien am stärksten an der Regeneration, dann folgen die intermediär und schließlich zentral gelegenen Leberparenchymzellen (Fig. 6; Abb. 1; Stöcker 1966 bis 1976; Rabes und Mitarbeiter 1968-1973). Später erst (ab 56. h nach der 2/3 TH) ergibt sich diesbezüglich eine Verschiebung der Topik regenerierender Leberzellen insofern, als sich ein treppenförmiger Anstieg der Markierungs-Indices von azinoperipher über intermediär nach azinozentral einstellt (Rabes und Mitarb. 1968-1973).

Man kann also im Hinblick auf die Leber sagen, daß hier in den parenchymatösen Epithelien sowohl ein normaler Ablauf der Regeneration im Sinne einer kompensatorischen Regeneration nach 2/3 TH als Zweitoperation ausgeprägt ist, als sich auch eine völlig koordinierte Verteilung regenerierender Hepatozyten, entsprechend den Kriterien der kompensatorischen Leberregeneration einstellt.

3. Zur Deutung der regeneratorschen Prozesse in dem
=====
erstoperierten Organ aus proliferationskinetischer
=====
Sicht.
=====

Wie schon in dem Abschnitt A (Voraussetzung und Fragestellung) angeführt, sind die Mechanismen zur Zellneubildung nach einem Regenerationsstimulus nebst der dann einsetzenden Realisation vielgestaltig.

Nach unseren derzeitigen Kenntnissen muß man annehmen, daß nach einem Regenerationsreiz, der unmittelbar postoperativ in Relation zu den noch vorhandenen entsprechenden Organzellen, der Chalonspiegel, relativ "erhöht" ist (Iversen und Mitarb.; Lit. bei Rohrbach 1975; Bjerknes 1977; Houck 1976). Dieses Zeitintervall beläuft sich auf 8 Std., und nachfolgend müssen die Zellen zunächst von G_0 in G_1 eintreten und die G_1 -Phase durchlaufen, die sich ebenfalls auf etwa 8 Std. beläuft (Stöcker und Heine 1971, 1972; s. Fig. 3). Daraus resultiert eine "Wartezeit" von ca. 16 Std. zwischen Setzen des Regenerationsreizes bis zur regeneratorschen Beantwortung, d.h. bis zum Eintreten der Zellen aus G_1 in S. Dabei existiert ein "steady state" - also ein Fließgleichgewicht - zwischen den aus G_0 in G_1 und aus G_1 in S eintretenden Mechanismus nach Art eines "feed back" - Mechanismus (Fig. 3). Dieses Intervall von ca. 16 Std. nach der Operation kann man als "Vorbereitungszeit" für die DNS-Synthese und auch nachfolgende Karyokinese - also für die eigentliche Regeneration - ansehen.

In bezug auf unsere Experimente darf man folgern, daß in der ersten Versuchsserie und zwar hier in der Leber als zweitoperiertem Organ diese Wartezeit oder Vorbereitungszeit von 16 Std. absolut gewahrt wird. Dann erst tritt die Regeneration ins Spiel, wobei die Gipfel mit dazwischenliegendem Tal und das Ausklingen der ersten von uns zeitlich überprüften Regenerationswelle, als Folge eines wechselseitigen Konkurrierens zwischen Regenerationsstimulus (d.h. dem Organbestreben zum Erreichen der verlorengegangenen Zellzahl) einerseits, und der inzwischen in Gang gekommenen Chalonproduktion der G_1 -Zellen andererseits (Lit. s.o.) zu verstehen ist.

In der Niere im zweiten Experiment kommt dies aus den bereits im Abschnitt D 1. erwähnten und literarisch belegten Gründen, als Folge der UN als Zweitoperation, nämlich eine insgesamt wesentlich geringere regenerations-Beantwortung, nicht so deutlich zur Ausprägung.

Natürlich ist es naheliegend, zunächst an Chaloneffekte zu denken, was speziell im Hinblick auf die kurze Zeit (4 h) in unseren beiden experimentellen Serien beobachteten Depression des jeweilig zweitoperierten Organs gilt.

Nach der ersten Operation ist der organbezogene Chalonspiegel - wie bereits erwähnt - 8 Std. postop. biologisch abgeklungen. Diese Zeit wurde von uns nicht radioaktiv überspielt, hierzu können wir also an dieser Stelle keine Position beziehen, das ist bereits in den zitierten vorausgegangenen Untersu-

chungen unseres Arbeitskreises getan worden. Nach der zweiten Operation ist die Situation so, daß entweder Leber- (1. Serie) oder Nierenchalone (2. Serie) in bezug auf die noch existente postop. reduzierte Organzellzahl quasi im "Überschuß" vorhanden sind und im Blut zirkulieren.

Dennoch ist es aus zweierlei Gründen völlig unvernünftig annehmen zu wollen, daß die Deprimierung der Regenerationsbeantwortung in den erstoperierten Organen als Folge eines organunspezifischen erhöhten Chalonspiegels zu interpretieren ist. Denn erstens besteht bis heute kein Grund zu der vertretenen und durch zahlreiche Experimente belegten Annahme, daß Chalone nur organspezifisch - dabei aber nicht speziesspezifisch - ihre Hemmstoffwirkung entfalten können (Iversen und Mitarb.; Lit. bei Rohrbach 1975; Houck 1976; Bjerknes 1977).

Zweitens wenn zum Beispiel Leber- oder Nierenchalone auf die regenerativen Prozesse in der Niere, respektive Leber - wie auch immer - einen Einfluß nehmen könnten, müßte man erwarten, daß die Regeneration in dem zweitoperierten Organ zu früheren Zeitpunkten mit einer kürzeren "Warte- und Vorbereitungszeit" von 16 Std. eintritt. Letzteres ist aber erwiesenermaßen vor allem in der ersten experimentellen Serie mit der 2/3 TH als zweiter Operation absolut nicht der Fall. Die unter Punkt 1 und 2 angeführten Faktoren sprechen also völlig dagegen, daß eine Beeinflussung organunspezifischer

Chalone die von uns gesehene Drosselung der Regeneration im erstoperierten Organ auslöst. Vielmehr neigen wir zu der Hypothese, daß durch die Art der von uns getroffenen experimentellen Versuchsanordnung, wobei der Regenerationsstimulus der zweiten Operation bewußt in die Maxima der ersten Regenerationswelle nach der Erstoperation gelegt wurden, wo sich also sehr viele Zellen in der S-Phase befinden, anders gedeutet werden müssen. Man hat Grund zu der Annahme, daß entweder vorbereitende Vorgänge zu der, der Zelleintritt in die, respektive das Durchlaufen der DNS-Synthesephase geblockt bzw. gedrosselt werden. Dabei ist es wahrscheinlich, daß diese "Drosselungsvorgänge" am Übertritt von G_0 in G_1 , beim Durchlaufen von G_1 oder beim Übertritt von G_1 in S wirksam werden. Die DNS- Syntheserate (=DNS-Neubildung pro Zeiteinheit der S-Phase; Stöcker 1966) wird dabei wohl kaum beeinflusst. Sollte letzteres nämlich eine Rolle spielen, so müßte man bei der Flüssigkeitsscintillationsspektrophotometrie geringere Radioaktivitäten als nach singulären partiellen Organektomien registrieren und im Autoradiogramm ebenfalls geringere Silberkorndichten (=Silberkornzahl/ μm^2 /Kernfläche) messen, was aber beides grundsätzlich nicht zutrifft.

Um die Vielgestaltigkeit des Umrissenen, bewußt weitgefaßten Spektrums möglicher, in unseren Experimenten wirksam werdender, und unsere Daten interpretierbar machender Prozesse weiter einzuengen, ist

es erforderlich, zusätzliche Experimente sukzessiver Regenerationsstimuli unter Veränderung des Zeitintervalls der Zweitoperation vorzunehmen.

E Zusammenfassung =====

An eben ausgewachsenen männlichen Sprague-Dawley-Ratten wurden zwei sukzessive Regenerationsstimuli in zwei Versuchsserien vollzogen. In der ersten Serie wurde zunächst eine Uninephrektomie (UN) und 24 Std. später eine Teilhepatektomie (2/3 TH), in der zweiten Versuchsserie zuerst eine 2/3 TH und im 24 Std.-Intervall eine UN durchgeführt. Die Tötung der Tiere erfolgte zwischen 28 und 144 Stunden nach der ersten bzw. 4 und 120 Std. nach der zweiten Operation. Allen Tieren wurde jeweils eine Stunde vor der Tötung eine einmalige intraperitoneale ^3H -Thymidin-Injektion appliziert. Nach rückstandsloser Gewebsverbrennung wurde die ^3H -Thymidin-DNS-Radioaktivität im Oxydationswasser unter Zusatz eines Szintillators im Flüssigkeitsszintillationsspektrophotometer bestimmt und als Radioaktivitätseinheit pro Trockengewichtseinheit von Organanteilen von Leber und Niere ausgedrückt.

Folgende Ergebnisse zeichneten sich ab:

1.) Nach einer UN als Erstoperation und einer 2/3 TH als Zweitoperation (erste experimentelle Serie) wird die kompensatorische Regeneration in der Gegen-niere schnell (innerhalb von 4 Std.) und beträchtlich (Faktor 2,7) gemindert.

2.) Demgegenüber läuft die kompensatorische Regeneration in der Leber nach der Zweitoperation völlig ungestört ab. Das Einsetzen, der Ablauf der ersten Regenerationswelle und die Kurvenmaxima treten so auf, wie man es nach singulärer 2/3 TH gewohnt ist, d.h. durch die Zweitoperation induzierte Leberregeneration tritt also so in Szene, als wäre gar keine UN vorausgegangen.

3.) In der zweiten experimentellen Serie erfährt die Regeneration in der Leber als erstoperiertem, zu zwei Drittel entferntem Organ, eine noch deutlicher ausgeprägte Minderung der Regeneration (Faktor 7). Die Nierenregeneration (= 2.OP) dieser Versuchsserie zeigt keine eigentliche "Regenerationswelle", was in erster Linie in Konsequenz des relativ schwachen regeneratorschen Impulses nach UN in der Gegenniere gedeutet wird.

4.) Die erhobenen $^3\text{H-TdR-DNS}$ -Radioaktivitätsmessungen werden mit einschlägigen autoradiographischen Befunden in bezug auf Regenerationsablauf und Topik DNS-regenerierender Tubulusepithelien und Hepatozyten diskutiert. Der zeitliche Ablauf der $^3\text{H-TdR}$ -Radioaktivitätsmessungen und des $^3\text{H-TdR}$ -Markierungs-Index entsprechen sich sinngemäß. Zu einer ungestört ablaufenden Regeneration gehört auch eine normale Topik DNS-synthetisierender Zellen - besonders in der Leber. Eine gedrosselte Regeneration ist mit einer Dyskoordinierung der Topographie regenerierender

Parenchymzellen in Leber und Niere gekoppelt.

5.) Eine Deutung unserer Befunde, die sich in Form einer Minderung der Regeneration des erstoperierten Organs ausdrücken, wird versucht. Eine organunspezifische Wirkung von Wachstums- oder Regenerationshemmstoffen wie Chalonon wird aus verschiedenen Gründen für unwahrscheinlich gehalten. Die Befunde werden vielmehr dahingehend interpretiert, daß irgendwelche, zunächst nicht näher definierbare Faktoren ins Spiel treten, welche die Vorbereitung zu der, den Eintritt in die und vielleicht das Durchlaufen der DNS-Synthese beeinträchtigen.

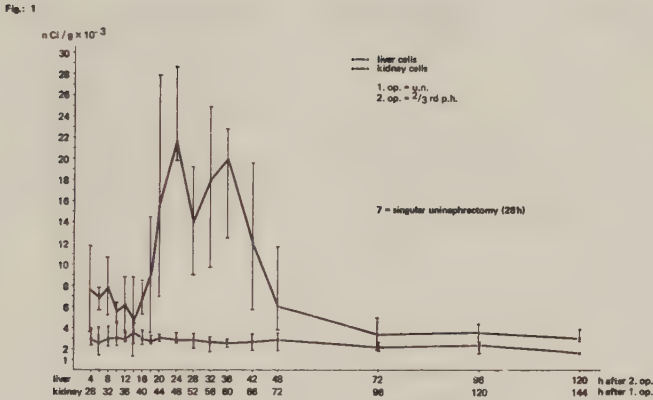
Flüssigkeitsscintillationsspektrometrie

Erste Versuchsserie: 1.OP = UN ,2.OP = 2/3TH

N i e r e :

Zeitpunkt(h)	nCi/g x 10 ⁻³	Abweichungen von	
		Tier zu Tier	
		min.	max.
28	2,9	2,3	3,9
30	2,5	1,3	4,0
32	2,9	2,2	4,1
34	3,0	2,2	4,6
36	2,9	2,6	3,5
38	3,5	2,4	4,4
40	2,9	2,3	3,7
42	2,7	2,4	3,2
44	3,0	2,6	3,3
48	2,8	2,5	3,5
52	2,8	2,0	3,4
56	2,6	1,7	3,1
60	2,5	2,1	2,8
66	2,6	1,8	3,4
72	2,8	2,2	3,9
96	2,1	1,7	2,5
120	2,3	1,5	2,6
144	1,6	1,5	1,7

Figur 1.



1. Versuchsserie: 1.OP = Uninephrektomie
2.OP = 2/3 Teilhepatektomie

Radioaktivität in Leber und Niere (Flüssigkeitsscintillationsspektrometrie $nCi/g \times 10^{-3}$) als Funktion der postoperativen Zeiten (28-144 h nach UN bzw. 4-120 h nach 2/3 TH).

Einmalige Injektion von 3H -Thymidin eine h vor Tötung.

●—● = Leber ; x—x = Niere

Flüssigkeitsscintillationsspektrometrie

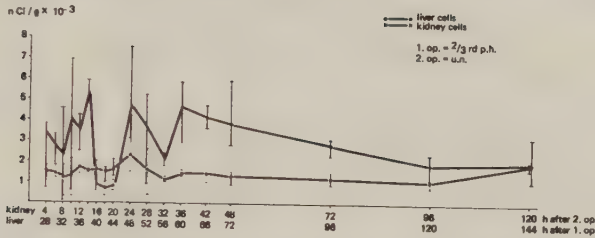
Zweite Versuchsserie: 1.OP = 2/3TH , 2.OP = UN

L e b e r :

Zeitpunkt(h)	nCi/g x 10 ⁻³	Abweichungen von	
		Tier zu Tier	
		min.	max.
4	7,5	3,6	11,8
6	6,8	5,7	7,8
8	7,8	5,2	10,8
10	5,5	4,5	6,4
12	6,2	3,7	8,7
14	4,7	1,3	8,8
16	6,8	5,3	8,5
18	9,0	3,5	14,5
20	15,5	7,0	28,0
24	21,7	18,9	28,8
28	14,0	9,0	19,3
32	18,0	9,7	25,0
36	20,0	12,5	22,9
42	12,0	5,7	19,7
48	6,0	3,8	11,7
72	3,3	1,8	4,9
96	3,5	2,6	4,3
120	3,0	2,8	3,8

Figur 2.

Fig.: 2



2. Versuchsserie: 1.OP = 2/3 Teilhepatektomie
2.OP = Uninephrektomie

Radioaktivität in Niere und Leber (Flüssigkeitsscintillationsspektrometrie $\text{nCi/g} \times 10^{-3}$) als Funktion der postoperativen Zeiten (28-144 h nach 2/3 TH bzw. 4-120 h nach UN).

Einmalige Injektion von ^3H -Thymidin eine h vor Tötung.

●—● = Leber ; x—x = Niere

Tab.3

A u t o r a d i o g r a p h i e

N i e r e:

Versuchs- bedingung	³ H-TdR-Markierung-Index %				global
	zonale Differenzierung				
	I	II	III	IV	
4 h nach 2/3 TH	3,3	1,49	1,25	0,03	M= 1,27
= 28 h nach UN	1,9	0,84	0,7	0,06	
	3,3	1,62	1,4	0,21	
	1,9	1,3	1,35	0,03	
M =2,58	1,25	1,15	0,09		
6 h nach 2/3 TH	2,0	0,8	0,3	0,00	M=1,03
=30 h nach UN	3,2	1,2	0,9	0,06	
	2,1	1,4	0,4	0,00	
	2,7	1,1	0,4	0,02	
M =2,5	1,1	0,5	0,02		
8 h nach 2/3 TH					M=0,95
=32 h nach UN	0,8	0,4	0,6	0,04	
	1,9	1,7	0,7	0,12	
	1,2	0,8	0,6	0,12	
	2,6	1,3	2,2	0,23	
M =1,6	1,5	1,2	0,13		
10 h nach 2/3 TH					M=0,64
=34 h nach UN	0,57	0,66	0,67	0,02	
	0,8	0,7	0,8	0,06	
	0,98	0,3	0,65	0,11	
	1,1	1,4	1,1	0,04	
M =0,88	0,79	0,81	0,06		
12 h nach 2/3 TH					M=0,66
=36 h nach UN	1,6	1,3	1,1	0,06	
	0,4	0,6	1,4	0,03	
	0,2	0,3	0,7	0,02	
	0,7	0,8	1,0	0,13	
M =0,73	0,8	1,05	0,06		
14 h nach 2/3 TH					M=0,65
=38 h nach UN	0,83	0,8	1,3	0,03	
	0,7	1,4	1,1	0,00	
	0,5	0,8	0,8	0,08	
	0,2	0,2	0,3	0,01	
M =0,57	0,8	1,2	0,04		
16 h nach 2/3 TH					M=0,29
=40 h nach UN	0,24	0,38	0,48	0,26	
	0,18	0,30	0,5	0,10	
M =0,21	0,34	0,49	0,18		
20 h nach 2/3 TH					
=44 h nach UN	0,48	0,42	0,51	0,05	
	0,4	0,3	0,3	0,15	

Fortsetzung s.S.35

	0,6	0,40	0,49	0,21	M=0,31
	0,12	0,32	0,10	0,03	
	M =0,4	0,36	0,35	0,11	
24 h nach 2/3 TH					M=0,53
=48 h nach UN	0,7	0,4	0,7	0,06	
	0,2	0,2	0,4	0,11	
	0,6	0,5	0,7	0,2	
	0,9	0,9	1,32	0,47	
	M =0,6	0,5	0,78	0,21	
28 h nach 2/3 TH					M=0,26
=52 h nach UN	0,38	0,2	0,26	0,05	
	0,41	0,19	0,54	0,04	
	0,3	0,15	0,22	0,06	
	0,5	0,25	0,58	0,03	
	M =0,4	0,2	0,4	0,05	
32 h nach 2/3TH					M=0,4
=56 h nach UN	0,46	0,3	0,6	0,20	
	0,37	0,27	0,56	0,09	
	0,5	0,4	0,62	0,28	
	0,51	0,23	0,63	0,35	
	M =0,46	0,3	0,6	0,23	
36 h nach 2/3 TH					M=0,37
=60 h nach UN	0,5	0,4	0,6	0,04	
	0,3	0,2	0,3	0,02	
	0,4	0,22	0,5	0,04	
	0,7	0,62	1,0	0,07	
	M =0,47	0,36	0,6	0,04	
42 h nach 2/3 TH					M=0,55
=66 h nach UN	1,1	0,4	0,5	0,10	
	1,3	0,5	0,7	0,06	
	0,8	0,3	0,3	0,11	
	1,3	0,4	0,5	0,45	
	M =1,13	0,4	0,5	0,18	
48 h nach 2/3TH					M=0,55
=72 h nach UN	1,27	0,3	0,5	0,08	
	1,2	0,6	0,28	0,07	
	1,0	0,4	0,2	0,17	
	1,3	0,7	0,6	0,05	
	M =1,2	0,5	0,4	0,09	
72 h nach 2/3TH					M=0,47
=96 h nachUN	0,89	0,4	0,3	0,29	
	1,2	0,6	0,42	0,2	
	0,7	0,3	0,25	0,15	
	0,9	0,29	0,11	0,44	
	M =0,93	0,4	0,27	0,27	
96 h nach 2/3TH					M=0,8
=120 h nach UN	0,9	0,7	0,8	0,7	
	1,1	0,9	0,7	0,8	
	0,6	0,5	0,5	0,4	
	1,3	0,7	1,2	1,02	
	M =0,97	0,7	0,8	0,73	

120 h nach 2/3 TH					
=144 h nach UN	1,9	1,0	1,0	0,4	
	1,6	0,7	0,9	0,2	
	2,2	1,3	0,8	0,5	
	1,5	1,0	1,14	0,2	
	M =1,8	1,0	0,96	0,33	M=1,0

I =Stratum labyrinthicum

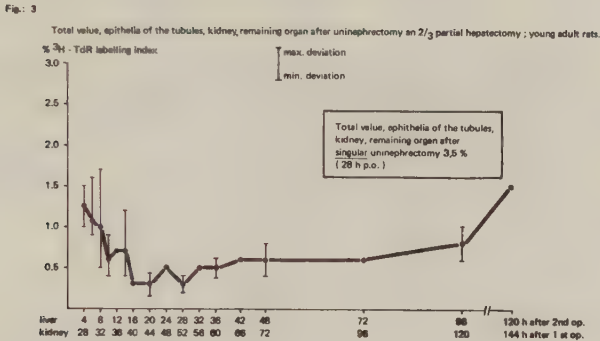
II =Stratum subcortikale

III =Zona intermedia

IV =Zona basalis

siehe Fig.3

Figur 3.



1. Versuchsserie 1.OP = Uninephrektomie
- 2.OP = 2/3 Teilhepatektomie

^3H -Thymidin-Markierungs-Index % (Autoradiographie).
Tubulusepithelien der Niere, global als Funktion der post-operativen Zeiten (28-144 h nach UN; 4-120 h nach 2/3 TH).
Einmalige Injektion von ^3H -Thymidin 1 h vor Tötung.

Tab. 4

A u t o r a d i o g r a p h i e

L e b e r :

Versuchs- bedingung	³ H-TdR-Markierungs - Index % zonale Differenzierung			global	Zellzahl
	acino- zentral	inter- mediär	acino- peripher		
16 h nach 2/3TH	4,4	21,0	33,2		
=40 h nach UN	2,5	19,7	27,4		
	0,75	3,45	14,5		
	0	0,93	14,3		
	2,9	16,1	35,5		
	5,7	16,9	33,4		
	1,3	1,6	9,3		
	0	1,65	7,1		
	M= 2,2	7,6	21,3	M=11,2	4 564
18 h nach 2/3TH					
=42 h nach UN	0,84	4,0	11,3		
	2,0	6,5	16,0		
	5,6	19,5	48,5		
	8,5	17	42		
	9	17,5	46,9		
	8	15	36		
	9,1	20,1	41,1		
	6	18	37		
	M= 6,1	13,8	34,7	M=18,5	6 686
20 h nach 2/3TH					
=44 h nach UN	2,7	34	52		
	4,5	30	57		
	6,0	37	73,7		
	4,5	43	67		
	0,6	10,3	33,5		
	2,8	15,6	39,7		
	6,1	42,4	69,9		
	5,6	40	68,6		
	M=4,3	34,5	61,0	M=31	6 843
24 h nach 2/3TH					
=48 h nach UN	29,4	51,8	58,9		
	11,8	49,1	57,3		
	14,3	52,1	50,5		
	10,1	52,7	64,5		
	6,5	41,9	66,5		
	14,6	53	63,4		
	22,8	60,4	71,7		
	20,6	55,2	66		
	M=16,2	52	62,2	M=43,5	6 114

Fortsetzung s.S.38

28 h nach 2/3TH	4,3	7,2	26,1		
=52 h nach UN	5,2	13,3	27,2		
	8,5	14,5	46,2		
	4,8	12,8	39,9		
	5,7	14,7	29,8		
	6,5	13,1	29,2		
	5,1	14,1	24,9		
	6,25	13,9	28	M=16,4	5 193
	M=5,8	13,0	31,4		

32 h nach 2/3TH					
=56 h nach UN	8,1	15,5	31,1		
	6,5	19,5	28,7		
	12,1	16,2	35,0		
	8,8	21,6	37,8		
	9,0	17,8	35,6		
	8,8	15,3	35,4		
	12,7	25,2	37,3		
	11	23	36	M=21,1	7 097
	M= 9,6	19,3	34,6		

36 hnach 2/3TH					
=60 h nach UN	7,4	38,6	38,5		
	3,2	39,5	39		
	13,8	36,5	47		
	13,2	33,8	50,3		
	7,7	28,6	37,6		
	3,8	29,1	31,3		
	14,9	38,6	48,2		
	19,3	35,6	53,9	M=29,3	4 748
	M= 10,3	35	43,2		

42 h nach 2/3TH					
=66 h nach UN	19,7	24,5	34,1		
	16,5	27,7	40,5		
	16,3	27,2	36,8		
	15,1	31,2	42,4		
	13,5	24,3	36,9		
	15,1	28	40,2		
	19,2	38,2	49,2		
	16,9	36,7	44,3	M=28,9	4 492
	M=16,5	29,75	40,5		

48 h nach 2/3TH					
=72 h nach UN	12,6	14,7	25,4		
	8,6	15,7	27		
	10,9	18,2	32,4		
	14,2	24,9	35,2		
	12,5	14,3	20,5		
	14,3	20,5	24,2		
	12,1	24,3	31		
	18,4	29,3	34	M=20,6	5 373
	M=12,8	20,3	28,8		

Fortsetzung s.S.39

72 h nach 2/3TH
=96 h nach UN

4,9	2,3	10,9
7,5	4,2	4,7
8,2	6,1	9,4
2,25	8,7	4,2
2,8	6,0	3,6
7,3	3,9	4,1
3,9	7,6	4,6
5,1	5,9	1,9
M=5,3	5,6	5,4

M=5,1 6 007

96 h nach 2/3TH
=120 h nach UN

0,8	0,4	0
5,5	0	1,1
1,7	0	0,46
0,9	0	0
1,3	1,3	0,5
3,3	0	1,6
1,7	0,9	2,6
1,4	0	0,3
M=2,1	2,6	6,5

M=1,0 5 688

120 h nach 2/3TH
=144 h nach UN

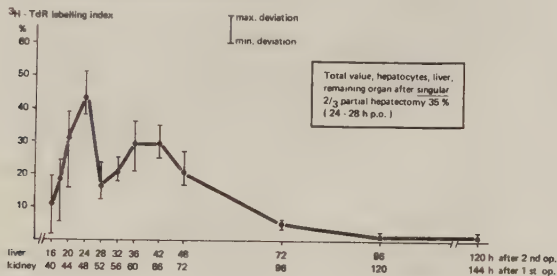
4,02	1,02	0,83
1,06	0,48	1,13
1,5	0	0,35
0	0	0,55
1,3	0	0
4,3	0	0,57
0,43	0	1,46
1,45	0	0,4
M=1,8	0,18	0,66

M=0,85 4 592

siehe Figur 4.

Figur 4.

Fig.: 4 Total values, hepatocytes, liver, remaining organ after uninephrectomy and 2/3 partial hepatectomy; young adult rats.

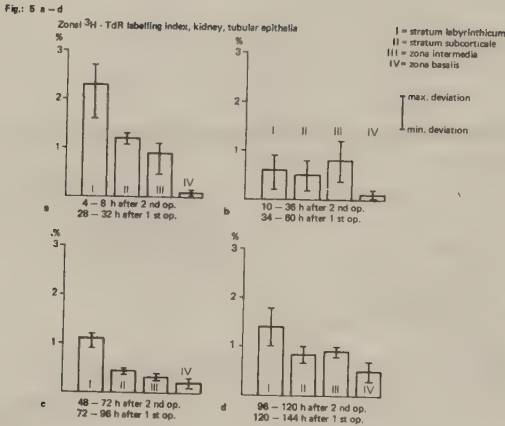


2. Versuchsserie: 1. OP = 2/3 Teilhepatektomie
2. OP = Uninephrektomie

³H-Thymidin-Markierungs - Index % (Autoradiographie).
Epithelien Leber global als Funktion der postoperativen
Zeiten (16-120 h nach 2/3 TH ; 40-144 h nach UN).

Einmalige Injektion von ³H-Thymidin 1 h vor Tötung.

Figur 5.



1. Versuchsserie: 1. OP = Uninephrektomie
2. OP = 2/3 Teilhepatektomie

^3H -Thymidin-Markierungs-Index % (Autoradiographie) zonal
Tubulusepithelien Niere.

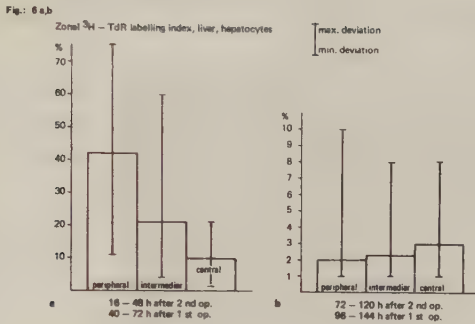
- I. = Stratum labyrinthicum
II. = Stratum subcorticale
III. = Zona intermedia
IV. = Zona basalis

in Säulendiagrammen für folgende postoperativen Zeiten

- a. = 28-32 h nach der 1.OP bzw. 4-8 h nach der 2.OP
b. = 34-60 h nach der 1.OP bzw. 10-36 h nach der 2.OP
c. = 72-96 h nach der 1.OP bzw. 49-72 h nach der 2.OP
d. = 120-144 h nach der 1.OP bzw. 96-120 h nach der 2.OP

Einmalige Injektion von ^3H -Thymidin 1 h vor Tötung.

Figur 6.



2. Versuchsserie: 1.OP = 2/3 Teilhepatektomie
2.OP = Uninephrektomie

^3H -Thymidin-Markierungs - Index % (Autoradiographie)
zonal Epithelien Leber

I. = azinoperipher
II. = intermediär
III.= azinozentral

in Säulendiagrammen für folgende postoperativen Zeiten

a. = 40-72 h nach 1. OP bzw. 16-48 h nach 2. OP
b. = 96-144 h nach 1. OP bzw. 72-120h nach 2. OP

Einmalige Injektion von ^3H -Thymidin 1 h vor Tötung.

Abb.1.

Ungefärbte Autoradiogramme Leber, 1. Versuchsserie
(1.OP = UN, 2.OP = 2/3 TH).

Einmalige Injektion von ^3H -Thymidin 1 h vor Tötung.
Expositionszeit jeweils 100 d.



- a. In Bildmitte Zentralvene, verhältnismäßig hohe radio-
aktive Markierung der Leberepithelien 24 h nach 2/3 TH
(vgl. Fig.6). Vergr. = 160 fach



- b. Einstellung auf Zentralvene, helle Flecken in nächster
Umgebung entsprechen nicht geschwärzten Hepatozyten,
einige Hepatozyten und sinusoidale Zellen markiert.
Vergr. = 325 fach

Literatur-Verzeichnis

1. ALTMANN, H.W. Der Zellersatz, insbesondere an den parenchymatösen Organen.
Verh. dtsh. Ges. Path. 50, 15-30, 1966
2. BIPPUS, P.H.,
E. STÖCKER und H. HEYN Zelluläre ³H-TdR-Aktivitätsmessung und Topik regenerierender Zellen in Niere und Leber nach sukzessiv erfolgter Uninephrektomie und 2/3 Teilhepatektomie (Autoradiographie).
Verh. Ges. Path. 61, 1977 im Druck
3. BJERKNES, R. Model Studies of Epidermal Growth Regulation and Epidermal Carciogenesis. Ed.: Universitetets Institute for pathology, Rikshospitalet, ISBN 82-90252-00-5, SI, Bubl. No. 1094, Oslo 1977
4. BIZZOZERO, G. Accrescimento e rigenerazione nell' organismo.
Arch. Sci. Med. 18, 1893
5. -- An adress on the growth and regeneration of the organism.
Brit. med. J. 1, 728-732, 1894
6. BUCHER, N.L.R.,
M.N. SWAFFIELD and I.F. DITROIA The influence of age upon the incorporation of thymidine-2-C¹⁴ in to DNA of regenerating rat liver.
Cancer Res. 24, 509-512, 1964
7. BUHR, R. Zur Regenerationskapazität in der Leber alter Ratten nach 2/3 Teilhepatektomie während einer akuten CC1₄-Intoxikation. Autoradiogr. Unters. mit ³H-Thymidin-Dauerinfusion.
Med. Inaug. Diss., Würzburg, 1973
8. BULLOUGH, W.S. The control of mitotic activity in adult mammalian tissues.
Biol. Rev. 37, 307-342, 1962
9. BRUNS, J. Ablauf, Umfang und Modus der Regeneration in der Leber alter Ratten nach 2/3 Teilhepatektomie. Autoradiogr. Unters. nach singulärer Injektion von ³H-Thymidin.
Med. Inaug. Diss., Würzburg 1974
10. CAIN, H. Karyologische Befunde bei Regenerationsvorgängen in der Niere.
Verh. dtsh. Ges. Path. 45, 174-178, 1961

11. CAIN, H. und S. FAZEKAS Studien über die Folgen einer vorübergehenden experimentellen Nierenischämie.
I. Die morphologischen Veränderungen des akuten Schadens und ihre funktionelle Deutung.
Virchows Arch. path. Anat. 336,389-416, 1963a
II. Die Restitutionsvorgänge an den Tubuli.
Virchows Arch. path. Anat. 337, 33-53, 1963b
12. CAIN, H., S. FAZEKAS und W. ROSS Studien über die Folgen einer vorübergehenden experimentellen Nierenischämie.
III. Karyometrie und Häufigkeitsanalyse des "bunten Kernmusters" während der Regeneration.
Virch. Arch. path. Anat. 337, 53-64, 1963
13. FOITZIK, G., E. STÖCKER und W. BURGER ³H-TdR-Radioaktivitätsmessungen in Niere und Leber nach sukzessiv erfolgter Uninephrektomie und 2/3 Teilhepatektomie ("Liquid Scintillation Counting").
Verh. Dtsch. Ges. Path. 61, 1978 im Druck
14. GIESECKE, Ch. Zur Proliferationskinetik der Tubulusepithelien ausgewachsener Ratten nach unilateraler Nephrektomie. Autoradiogr. Untersuchung mit ³H-Thymidin.
Inaug. Diss. Würzburg, 1971
15. GRISHAM, J.W. A morphologic study of desoxyribonucleic acid synthesis and cell proliferation in regenerating rat liver. Autoradiography with thymidine-H³.
Cancer Res. 22, 842-849, 1962
16. HEINE, H.D. Die Zellproliferation der Nierentubuli nach einseitiger Nephrektomie und ihre Beeinflussung durch circadiane Rhythmen. Autoradiogr. Unters. mit ³H-Thymidin.
Inaug. Diss., Würzburg 1971
17. HEINE, W.-D. Das kompensatorische Nierenwachstum und seine Regulation. Bericht über autoradiogr. Unters. mit einer neuen Hypothese der Wachstumsregulation.
Habil. Schrift, Würzburg 1973
18. HEINE, W.-D. Die Zellproliferation der Niere unter normalen und pathologischen Bedingungen. Autoradiogr. Unters. mit ³H-Thymidin an der Ratte.
Med. Diss., Würzburg 1968

19. HEINE, W.-D. und E. STÖCKER Zur Zellproliferation bei der kompensatorischen Hypertrophie nach 2/3 Nephrektomie. Autoradiogr. Unters. nach ³H-Thymidin-Dauerinfusion. Verh. Dtsch. Ges. Path. 55, 659-665, 1971
20. -- Regeneration of kidney parenchyma under normal and pathological conditions. 4th Meeting of the European Study Group für Cell Proliferation, London 1971
21. -- Regeneration of kidney parenchyma under normal and pathological conditions. Beitr. Path. 145, 89-94, 1972
22. HEINE, W.-D., E. STÖCKER und H.-D. HEINE Tageszeitliche Rhythmen der Zellproliferation in der kompensatorisch regenerierenden Niere nach unilateraler Nephrektomie, Virch. Arch. Abt. B Zellpath. 9, 75-76, 1971
23. -- Tageszeitliche Rhythmen der Zellproliferation der Niere. Naturwissenschaften 57, 94-95, 1970
24. HEYN, H. Med. Inaug. Diss. 1978 in Vorbereitung
25. HIGGINS, G.M. and R.M. ANDERSON Experimental pathology of the liver. Restoration of the liver in the white rat following partial surgical removal. Arch. Path. 12, 186-202, 1931
26. HOUCK, J.C. (Ed.) Chalmers. North Holland Publ. Comp., Amsterdam and Oxford 1976
27. HÜBNER, K. Veränderungen der DNS-Synthese in der Niere nach vorausgegangener temporärer Ischämie. Verh. Dtsch. Ges. Path. 50, 132-137, 1966
28. -- Veränderungen der DNS-Synthese in der Niere nach vorausgegangener temporärer Ischämie. Verh. Dtsch. Ges. Path. 48, 273-279, 1964
29. -- Kompensatorische Hypertrophie, Wachstum und Regeneration der Rattenniere. Erg. Path. Anat. 48, 1-80, 1967
30. IVERSON, O.H. Regulation of cell proliferation by Chalone. Vortr. Freie Univ. Berlin, Klinikum Steglitz und anschließende Diskussionsbemerkungen. 8. April 1976

31. IVERSON, O.H. Effect of Epidermal Chalone on Human Epidermal Mitotic Activity in vitro. Nature 249, 75, 1968
32. IVERSON, O.H. and R. BJERKNES Kinetics of epidermal reaction in carcinogens. Scandinavian University Books 1963
33. KIPPING, W. Zur Regenerationskapazität in der Leber alter Ratten nach 2/3 Teilhepatektomie. Autoradiogr. Unters. mit ^3H -Thymidin-Dauerinfusion. Med. Inaug. Diss., Würzburg, 1974
34. LAMBERTZ, H.-U. Umfang und Topik der tubulären Zellproliferation in der Rattenniere nach einmaliger Eolsäuregabe. Autogr. Unters. nach ^3H -Thymidin-Dauertropfinfusion. Inaug. Diss., Würzburg, 1976
35. MALANGRÉ, J. Zur Kompensatorischen und reparativen Nierenregeneration nach 2/3 Nephrektomie. Autoradiogr. Unters. nach Injektion und Dauerinfusion von ^3H -Thymidin. Inaug. Diss., Würzburg, 1971
36. MC FARLANE, D. Experimental phosphate nephritis in the rat. J. Path. Bact. 52, 1941
37. NEUMANN - REDLIN, E. Zur Proliferation der kompensatorisch regenerierenden Niere nach kontralateraler Nephrektomie. Autoradiogr. Unters. nach ^3H -Thymidin-Dauerinfusion. Inaug. Diss., Würzburg, 1969
38. NOLTENIUS, H. und H. SCHELLHAS Hyperplasie und Regeneration des Nierenparenchyms nach Nephrektomie und Sublimatvergiftung. Klin. Wschr. 10, 520, 1963
39. NOLTENIUS, H., H. SCHELLHAS und W. OEHLERT Histoautoradiographische Befunde zur Tubuluszellregeneration nach akuter Sublimatvergiftung. Naturwissenschaften 51, 15-16, 1964
40. NOLTENIUS, H., H. ACHENBACH, W. OEHLERT und H. SCHELLHAS Experimentelle Nierenvergrößerung nach unilateraler Nephrektomie bei Ratten, Unters. mit ^3H -Thymidin. Beitr. Path. Anat. 132, 220-241, 1965
41. OTTO, G. Zur reparativen und kompensatorischen Nierenregeneration. Autoradiogr. Unters. mit ^3H -Thymidin nach temporärer unilateraler Nierenischämie an Ratten. Inaug. Diss., Würzburg, 1970

42. PAPENBURG, H. Proliferationsablauf und Proliferationsmodus in der Rattenleber nach 2/3 Teilhepatektomie. Autoradiogr. Unters. mit ^3H -Thymidin. Med. Inaug. Diss., Würzburg, 1971
43. PELC, S.R. Autoradiograph technique. Nature (London) 160, 749-750, 1947
- 43a -- The stripping film technique of autoradiography. Int. J. appl. Radiat. 1, 172-177, 1956
44. RABES, H. und H.V. TUCZEK Topik der Leberregeneration nach Teilhepatektomie bei Allylformiat-vergifteten Ratten. Verh. Dtsch. Ges. Path. 52, 449-452, 1968
45. RABES, H. und H. TUCZEK Quantitative autoradiographische Unters. zur Heterogenität der Leberproliferation nach partieller Hepatektomie. Virch. Arch. Abt. B Zellpat. 6, 302-312, 1970
46. -- Zellproliferation in der partiell resezierten Rattenleber nach akuter Intoxikation durch Allylformiat. Beitr. Path. 143, 14-28, 1971
47. RABES, H., R. WIRSCHING und H.V. TUCZEK Dauer des Leberzellzyklus nach partieller Hepatektomie. Naturwissenschaften 5, 221-222, 1972
48. RABES, H., H.V. TUCZEK und R. WIRSCHING Kinetics of hepatocellular proliferation after partial hepatectomy as a function of structural and biochemical heterogeneity of the rat liver. III Workshop on experimental injury. Freiburg Br., 15.-16-X. 1973
Stratton International Medical Book Corporation USA, 78-100, 1974
49. RAJEWSKI, M. Introduction to 4th Meeting of the European Study Group for Cell Proliferation. London, April 1971
50. ROHRBACH, R. Zur Steuerung der Zellproliferation durch Chalone. Veröffentlichung aus der Pathologie, Heft 90, G. Fischer, Stuttgart, 1975
51. ROMEN, W. Zum Problem der Glomerulosklerose, zugleich Beitrag zur Bildung der glomerulären Basalmembran: Elektromikroskopische und autoradiographische Studien an der Nagerniere. Habil. Schr., Würzburg, 1974

52. SCHUHMANN, W.
Ablauf, Umfang, Topik und Modus der re-
nalen tubulären Zellproliferation in der
Ratte nach unilateraler temporärer Nie-
renischämie. Autoradiogr. Unters. nach
singulärer Injektion von ^3H -Thymidin im
unterbundenen und nicht unterbundenen
Organ.
Med. Inaug. Diss., Würzburg, 1976
53. SCHULTZE, B.
Die Orthologie und Pathologie des
Nucleinsäure- und Eiweißstoffwechsels
der Zelle im Autoradiogramm.
in: Hdb. allg. Path. Bd. II/ 5, pp.
466-670,
Springer, Berlin-Heidelberg-New York,
1968
54. SCHULTZE, B. und
W. OEHLERT
Autoradiographic investigation of in-
corporation of ^3H -thymidine into cells
of the rat and mouse.
Science 131, 737-738, 1960
55. STÖCKER, E.
Altersabhängige Proliferationskinetik
in parenchymatösen Organen von Ratten.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 52, 78-94, 1975
56. --
Zur DNS-Synthese in Zellkernen der re-
generierenden Rattenleber als Funktion
des Alters.
III Gießener Symp. über experimentelle
Gerontologie, 1975
F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart -
New York, 1976
57. --
Wachstums-Regenerationsvorgänge in der
Leber.
Vortrag der Berliner Med. Ges. und der
Berliner Ges. f. Path. 1976
58. --
Altersabhängige Zellproliferationskine-
tik im Leberepithel der Ratte.
"Experimentelle Gerontologie"
pp 17-34, Hrsg.: D. Platt, Gustav Fi-
scher-Verlag, Stuttgart, 1974
59. --
Der Proliferationsmodus in Niere und
Leber
Verh. Dtsch. Ges. Path. 50, 53-74, 1966
60. --
Autoradiogr. Unters. zum zellulären
Proliferationswechsel im Parenchym von
Leber und Niere der Ratte.
Vortrag XII. Symp. Ges. Histochem.
Gent, 1967
Acta Histochem. Suppl. 8, 205-229, 1968

61. STÖCKER, E. Wachstum und Regeneration in parenchymatösen Organen der Ratte. Autoradiogr. Unters. mit ^3H -Thymidin. Tagung der Tschechoslowakischen Ges. f. Cyto-und Histochemie, Brünn, 1968
62. -- Growth and regeneration in parenchymatous organs of rats. II. Meeting of Europ. Study Group f. Cell Proliferation, Schloß Reissensburg, Okt. 1968
63. -- Regenerationskapazität und Zellneubildungsmechanismus der Rattenleber. Vortrag Med. Fak. Univ. Homburg, 1970 Saarländ. Ärzteblatt 24, 95-101, 1971
64. STÖCKER, E. und D. BUTTER Die DNS-Synthese in Leber und Niere junger Ratten. Autoradiogr. Unters. mit ^3H -Thymidin. Experientia 24, 1968
65. STÖCKER, E. und W.-D. HEINE Über die Proliferation von Nieren- und Leberepithel unter normalen und pathologischen Bedingungen. - Autoradiograph. Unters. mit ^3H -Thymidin. Beitr. Path. Anat. 131, 1965a
66. -- Zum initialen Mitosegipfel in Tubulusepithelien nach Ischämie der kontralateralen Niere. Autoradiogr. Unters. mit ^3H -Thymidin. Naturwissenschaften 52, 1965b
67. -- Cell cycle in regeneration liver parenchym of rats at different stages of age. Vortrag vor European Study Group für Cell Proliferation and Biochemical Research Laboratory Bulgarian Academy of Sciences; Third Meeting: Regulatory mechanism of cell proliferation, Varna, Bulgaria, April 1970
68. -- Regeneration of liver parenchyma under normal and pathological conditions. 4th. Meeting of European Study Group for Cell Proliferation, London, 1971, Beitr. Path. 144, 400-408, 1971
69. -- Proliferation und Regeneration in Leber und Niere der juvenilen Ratte. Autoradiogr. Unters. nach ^3H -Th~~-~~Dauerinfusion. Verh. Dtsch. Ges. Path. 55, 1971
70. STÖCKER, E., P.H. BIPPUS und H. HEYN in Vorbereitung

71. STÖCKER, E.,
G. FOITZIK und
W. BURGER
Incerning the incorporation of ^3H -thymidine in regenerating kidney-liver cells after successiv unilateral Nephrectomy and partial 2/3 rd Hepatectomy. Liquid scintillation counting after singular injection of ^3H -thymidine.
Virch. Arch. Path. Anat., Abt. B Zellpath. im Druck
72. STÖCKER, E.,
E. NEUMANN-REDLIN und
W.-D. HEINE
Zur kompensatorischen Nierenregeneration.
Experimentia.
Basel, 24, 463-464, 1968
73. STÖCKER, E.,
H.K. WULLSTEIN und
G. BRÄU
Zur Regenerationskapazität des Epithels junger, wiederholt teilhepatektomierter Ratten. Autoradiogr. Unters. nach kontinuierlicher Dauerinfusion von ^3H -Thymidin.
Virch. Arch. Abt. B Zellpath. 14, 95-103, 1973
74. STÖCKER, E., G. HAAS,
H.K. WULLSTEIN und
K. ATERMAN
Extend, topography and mode of cell proliferation in the renal pelvis of the rat after the application of folic acid..
Autoradiographic studies with ^3H -Thymidine.
Virch. Arch. Abt. B Zellpath., 1976
75. --
In preparation.
76. STÖCKER, E.,
B. SCHULTZE,
W.-D. HEINE und
H. LIEBSCHER
Wachstum und Regeneration in parenchymatösen Organen der Ratte.
Z. Zellforsch. 125, 306-331, 1972
77. STÖCKER, E.,
G. FOITZIK, P. BIPPUS,
W. BURGER und H. HEYN
Zur ^3H -Thymidininkorporation in die DNS regenerierender Nieren- und Leberzellen und ihrer Organtopik nach sukzessiver und unilateraler Nephrektomie und 2/3 Teilhepatektomie, bzw. Umkehrung der Operation;"Liquid Scintillation Counting" und quantitative Autoradiographie nach singulärer Injektion von ^3H -Thymidin.
Virch. Arch. Path. Anat. Abt. B, Zellpath. in Vorbereitung.
78. UNGER, K.
Ablauf, Umfang und Modus der Proliferation an Nierentubuli nach temporärer unilateraler Nierenischämie. Autoradiographische Untersuchung mit ^3H -Thymidin an Ratten.
Inaug. Diss., Würzburg, 1971

79. VOSS, R. Zum Umfang, Modus und zur Kinetik der Zellproliferation in der Leber juveniler Ratten nach 2/3 Teilhepatektomie. Autoradiogr. Unters. mit ^3H -Thymidin. Inaug. Diss., Würzburg, 1974
80. WICK, U. Zur kompensatorischen und reparativen Regeneration von Nierentubuli juveniler und ausgewachsener Ratten. Autoradiogr. Unters. nach Injektion und Dauerinfusion von ^3H -Thymidin nach temporärer, unilateraler Nierenischämie. Inaug. Diss., Würzburg, 1971
81. -- Zur kompensatorischen und reparativen Regeneration von Nierentubuli juveniler und ausgewachsener Ratten. Autoradiogr. Unters. nach Injektion und Dauerinfusion von ^3H -Thymidin und unilateraler Nierenischämie. Med. Inaug. Diss., Würzburg, 1971

Meinem Doktorvater Herrn Prof.Dr. E.Stöcker möchte
ich herzlichst für die Überlassung des Themas als
auch für die enorme Hilfsbereitschaft danken.
Mein Dank gilt auch Herrn G.Foitzik und Herrn
P.H.Bippus für ihre tatkräftige Unterstützung.

Lebenslauf

Am 14.9.1944 wurde ich, Joachim-Friedrich Wolfgang Burger in Dessau geboren. Nach Beendigung des Krieges siedelte meine Familie wieder nach Berlin, wo ich von 1951 bis 1956 die Grundschule und anschließend das Humanistische Gymnasium zu Berlin Steglitz besuchte. 1963 wechselte ich auf das Naturwissenschaftliche Gymnasium über, an dem ich 1966 mein Abitur ablegte.

Im Sommersemester des gleichen Jahres begann ich mit dem Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin. Nach dem Physikum studierte ich jeweils ein Semester in Heidelberg und Innsbruck und bestand nach 1973 an der Freien Universität Berlin mein Staatsexamen. Meine Medizinalassistentenzeit leistete ich in der Pathologie des Neuköllner Krankenhauses, der Chirurgie des Städt. Krankenhauses Rosenheim und der Inneren des Oberföhringer Krankenhauses in München ab.

Am 6.3.1975 erhielt ich meine Approbation und arbeite seither in der Orthopädischen Universitätsklinik im Oskar-Helene-Heim als Assistenzarzt.

DISSERTATIONS-DRUCK MONATH
Wichurastr. 58c Tel. 030/7754776/77 1 Berlin 46